

Relação dos níveis séricos de IgE total e das contagens de eosinófilos com a resposta ao tratamento em pacientes com asma aguda*

Relação dos níveis séricos de IgE total e das contagens de eosinófilos com a resposta ao tratamento em pacientes com asma aguda

Ebrahim Razi, Gholam Abbas Moosavi

Resumo

Objetivo: Determinar se há uma relação dos níveis de IgE total no soro e das contagens de eosinófilos com a resposta à farmacoterapia de rotina em pacientes com asma aguda. **Métodos:** Estudo transversal com 162 pacientes com asma aguda. Foram determinados os níveis séricos de IgE total, as contagens de células no sangue periférico e as contagens de eosinófilos. O tratamento foi ajustado individualmente de acordo com a gravidade da asma. Foi realizada espirometria antes do início do tratamento e duas semanas após seu término. Os pacientes foram divididos em dois grupos: alto nível de IgE (≥ 100 UI/mL) e baixo nível de IgE (< 100 UI/mL). Foram comparadas entre os dois grupos as relações das determinações basais e das alterações em percentual dos seguintes parâmetros: VEF, CVF, FEF_{25-75%}, contagem de células brancas no sangue periférico e contagem de eosinófilos. **Resultados:** Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às alterações em percentual dos parâmetros estudados. Tampouco houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores basais de VEF, CVF e FEF_{25-75%}, em % do predito. **Conclusões:** Com base nesses achados, concluímos que os níveis séricos de IgE total, as contagens de células brancas no sangue periférico e as contagens de eosinófilos não são preditores do tratamento farmacológico de pacientes com asma aguda.

Descritores: Asma/quimioterapia; Eosinófilos; Imunoglobulina E.

Abstract

Objective: To determine whether serum total IgE levels and total eosinophil counts have any relationship with the response to routine pharmacological treatment in patients with acute asthma. **Methods:** A cross-sectional study involving 162 patients with acute asthma. Serum total IgE levels, peripheral blood cell counts and eosinophil counts were determined. The treatment was adjusted for each patient according to the severity of asthma. Spirometry was performed at baseline and two weeks after the treatment. The patients were divided into two groups: high IgE (≥ 100 IU/mL) and low IgE (< 100 IU/mL). We compared the two groups in terms of the relationships between baseline values and final values (percentage change) for the following parameters: FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}, peripheral white blood cell counts and eosinophil counts. **Results:** There were no significant differences between the groups regarding the percentage changes of the studied parameters. Nor were there significant differences between the groups regarding FEV₁, FVC, and FEF_{25-75%} (% of the predicted values) at baseline. **Conclusions:** On the basis of these findings, we conclude that serum total IgE levels, peripheral white blood cell counts and eosinophil counts cannot predict the response to the pharmacological treatment of patients with acute asthma.

Keywords: Asthma/drug therapy; Eosinophils; Immunoglobulin E.

Introdução

A asma é uma condição caracterizada pela obstrução variável ao fluxo aéreo, flutuação de sintomas e alterações no nível de responsividade brônquica e no grau de inflamação das vias aéreas. A elevação dos níveis séricos de IgE, um marcador de inflamação alérgica e atopia, contribui para a asma e é considerada

um forte preditor do desenvolvimento de asma. Em um estudo, o aumento da concentração que provocou uma queda de 20% do VEF₁ (CP₂₀) após a administração de corticosteroides inalatórios foi maior em pacientes com altos níveis de IgE do que em pacientes com baixos níveis de IgE.⁽¹⁾ Foi recentemente relatado que níveis

* Trabalho realizado na *Kashan University of Medical Sciences*, Kashan, Irã.

Endereço para correspondência: Ebrahim Razi, Kashan University of Medical Sciences, 55, Kashan, SP, 87159/8115, Iran.

Tel 98 361 555-0026. E-mail: ebrahimrazi@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 14/8/2009. Aprovado, após revisão, em 23/10/2009.

elevados de IgE diminuem a probabilidade de hospitalização durante uma crise de asma em crianças.⁽²⁾ Não se sabe se pacientes com asma que não respondem bem a um medicamento terão boa resposta a outro medicamento.

Em crianças com asma persistente leve ou moderada, uma resposta favorável a corticosteroides inalatórios foi associada à contagem total de eosinófilos, bem como a níveis mais altos de óxido nítrico exalado, de IgE sérica e de outros marcadores de inflamação alérgica.⁽³⁾ Além disso, em um estudo envolvendo pacientes com asma estabilizada leve ou moderada e tratados com montelucaste por quatro semanas, os autores concluíram que não houve correlação significativa entre a resposta clínica e os níveis séricos de IgE.⁽⁴⁾ Na população geral, a porcentagem de pacientes com asma e responsividade das vias aéreas é maior entre indivíduos com altos níveis de IgE do que entre indivíduos com baixos níveis de IgE.⁽⁵⁾

Outros autores concluíram que a IgE facilitou o desenvolvimento de responsividade brônquica em pacientes com asma.⁽⁶⁾ Na ausência de parasitoses, o aumento sérico de IgE total é considerado um marcador de alergia. Um estudo demonstrou que a resposta pulmonar a corticosteroides inalatórios em adultos com asma persistente leve ou moderada está associada a características específicas de pacientes e a marcadores de inflamação das vias aéreas.⁽⁶⁾

O objetivo do presente estudo foi determinar se há uma relação entre os níveis séricos de IgE total e a resposta clínica de curto prazo à farmacoterapia em adultos que necessitam de medicação para o manejo da asma aguda.

Métodos

Foram estudados pacientes adultos tratados para asma aguda em uma clínica privada, entre março de 2004 e fevereiro de 2006, durante um período de acompanhamento de duas semanas. O tratamento foi ajustado individualmente de acordo com a gravidade da doença.⁽⁷⁾ Antes do tratamento, os níveis séricos de IgE total, a contagem de leucócitos no sangue periférico e a contagem/porcentagem de eosinófilos foram determinados. A espirometria foi realizada antes do início do tratamento e duas semanas após seu término, com um espirômetro (ST-95; Fukuda Sangyo Inc., Antipolo City, Filipinas). O desfecho principal foi a alteração em porcentagem entre o VEF₁ inicial e o VEF₁ final (duas semanas após o tratamento). Os indivíduos incluídos foram

pacientes adultos atendidos ambulatoriamente (VEF₁ = 50-85% do previsto) que completaram o tratamento de duas semanas. O diagnóstico de asma foi feito clinicamente e requereu critérios objetivos de obstrução reversível das vias aéreas – melhora em VEF₁ ≥ 12% (e ≥ 200 mL) após a inalação de β₂-agonista de curta duração – como definido pela *American Thoracic Society*.⁽⁸⁾ Os níveis séricos de IgE total (UI/mL) foram determinados através de imunoensaio (Monobind Inc., Costa Mesa, CA, EUA). Os níveis séricos de IgE total, a contagem de leucócitos e a contagem de eosinófilos foram determinados no *Dr. Ehteram Laboratory Services Center*. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes antes do início do estudo. Níveis séricos de IgE total ≥ 100 UI/mL foram definidos como altos, uma vez que níveis acima desse valor foram associados com sensibilização e subsequente risco de asma.⁽⁹⁾

Os resultados dos testes de função pulmonar foram calculados em alterações em porcentagem do VEF₁ inicial através da seguinte equação:

$$\text{Alteração em porcentagem} = \frac{[(\text{observado} - \text{basal}) / \text{basal}] \times 100}{}$$

na qual *observado* é o valor após o tratamento e *basal* é o valor inicial no dia anterior ao início do tratamento.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados.^a

Característica	Resultado
Sexo	
Masculino, n (%)	90 (55,6)
Feminino, n (%)	72 (44,4)
Idade, anos	36,4 ± 13,5
Nível sérico de IgE total, UI/mL	241,30 ± 200,45
Nível sérico de IgE total ≥ 100 UI/mL	325,2 ± 186,9
Nível sérico de IgE total < 100 UI/mL	53,3 ± 26,7
Leucócitos/mL	39.590,3 ± 2.982,9
Eosinófilos no sangue periférico, %	2,87 ± 2,57
Eosinófilos no sangue periférico /mm ³	268,5 ± 254,8
VEF ₁ , L	1,73 ± 0,61
VEF ₁ , % do previsto	54,08 ± 14,07
CVF, L	2,60 ± 0,82
CVF, % da prevista	69,26 ± 15,52

^aResultados expressos em média ± dp, exceto quando houver indicação diferente.

Tabela 2 – Resultados dos testes de função pulmonar antes do tratamento e após o tratamento em pacientes com asma aguda.^a

Parâmetro	Antes do tratamento	Após o tratamento	p
CVF, L	2,60 ± 0,82	3,53 ± 0,89	< 0,001
CVF, % da prevista	69,26 ± 15,52	93,87 ± 14,56	< 0,001
VEF ₁ , L	1,73 ± 0,61	2,66 ± 0,74	< 0,001
VEF ₁ , % do previsto	54,08 ± 14,07	83,39 ± 16,12	< 0,001
FEF _{25-75%} , L/s	1,12 ± 0,55	2,21 ± 0,98	< 0,001
FEF _{25-75%} , % do previsto	27,23 ± 11,87	54,38 ± 20,97	< 0,001

^aResultados expressos em média ± dp.

Análise estatística

Os dados foram expressos em média ± dp. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para a distribuição das variáveis quantitativas. As médias ± dp dos testes de função pulmonar (VEF₁ e CVF) antes do tratamento e após seu término foram calculados, e os valores de p foram comparados através do teste t de Student para dados pareados e não pareados. As comparações entre os grupos foram avaliadas por meio do teste U de Mann-Whitney ou do teste de postos com sinais de Wilcoxon, quando apropriado. Valores de p ≤ 0,05 foram considerados significantes. As análises estatísticas foram realizadas através do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15,0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

O presente estudo incluiu 162 pacientes com asma (90 homens e 72 mulheres; média de idade de 38,0 ± 14,4 e 34,4 ± 12,0 anos; respectiva-

mente). As características dos pacientes antes do tratamento são descritas na Tabela 1.

A Tabela 2 sumariza os resultados dos testes de função pulmonar antes do tratamento e após seu término. Como demonstrado na Tabela 2, houve diferenças significativas entre os valores médios de VEF₁, CVF e FEF_{25-75%} antes do tratamento e após seu término (p < 0,001 para todos).

Como pode ser visto na Tabela 3, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com altos níveis séricos de IgE total e aqueles com baixos níveis séricos de IgE total em relação aos valores basais de VEF₁, CVF e FEF_{25-75%} (p = 0,79, p = 0,69 e p = 0,45, respectivamente) ou em relação às alterações em porcentagem de VEF₁, CVF e FEF_{25-75%}, a contagem de leucócitos no sangue periférico e a contagem de eosinófilos.

Discussão

Os resultados do presente estudo indicam que, em pacientes sob tratamento para asma

Tabela 3 – Comparação entre pacientes com asma aguda e alto nível de IgE e pacientes com asma aguda e baixo nível de IgE considerando parâmetros de função pulmonar, contagem de leucócitos no sangue periférico e contagem de eosinófilos.^a

Parâmetro	Alto nível de IgE (≥ 100 UI/mL)	Baixo nível de IgE (< 100 UI/mL)	p
	(n = 112)	(n = 50)	
Idade, anos	35,1 ± 13,5 (32,6-37,7)	39,1 ± 13,3 (35,3-42,9)	0,08
Homem/Mulher, n/n	67/45	23/27	
VEF ₁ , % do previsto	53,9 ± 14 (51,3-56,5)	54,5 ± 14,3 (50,5-58,6)	0,79
CVF, % da prevista	69,0 ± 15,4 (66,1-71,9)	70,1 ± 15,8 (65,6-74,6)	0,69
FEF _{25-75%} , % do previsto	27,7 ± 12,0 (25,4-30,1)	26,2 ± 11,7 (22,8-29,5)	0,45
Δ VEF ₁	63,0 ± 13,0 (54,2-72,8)	65,7 ± 58,8 (49,0-82,4)	0,89
Δ CVF	41,8 ± 23,5 (33,6-49,5)	45,2 ± 40,7 (33,7-56,8)	0,74
Δ FEF _{25-75%}	164,7 ± 68,4 (103,3-144,7)	53,3 ± 26,7 (90,7-153,5)	0,68
Leucócitos/mm ³	9.532,9 ± 3.015,3 (8.963,1-10.102,7)	9.716,4 ± 2.936,7 (8.881,8-10.551,0)	0,72
Eosinófilos no sangue, %	3,1 ± 2,9 (2,1-3,6)	2,5 ± 1,7 (2,4-3,4)	0,67
Eosinófilos no sangue/mm ³	279,0 ± 272,2 (227,6-330,4)	245,5 ± 212,5 (185,1-305,9)	0,72

^aResultados expressos em média ± dp (IC95%), exceto quando houver indicação diferente.

aguda, os níveis séricos de IgE total não estão associados às alterações em porcentagem nos valores espirométricos, contagem de leucócitos no sangue periférico ou contagem de eosinófilos. De acordo com o presente estudo, o nível sérico de IgE total não é um fator preditivo da resposta ao tratamento da asma.

Os níveis séricos de IgE total já foram relacionados a vários aspectos da asma, inclusive à resposta ao tratamento.⁽³⁾ Já foi relatada a relação entre os níveis séricos de IgE total e a responsividade das vias aéreas para a população geral.⁽⁵⁾

Em um estudo que investigou indivíduos com asma e DPOC, o nível sérico de IgE total foi um melhor preditor independente de mudanças na CP₂₀ do que outros parâmetros alérgicos, tais como IgE específica para ácaros domésticos, testes cutâneos ou contagem de eosinófilos no sangue.⁽¹⁾ Os autores verificaram que altos níveis séricos de IgE total antes da corticoterapia inalatória causavam maior redução no grau de responsividade brônquica inespecífica.⁽¹⁾ Os autores concluíram que os níveis séricos de IgE total não podem ser usados de forma precisa como um fator preditor da resposta a corticosteroides inalatórios em indivíduos. Em contraste com esses achados, outros autores concluíram que há um aumento da hiper-responsividade das vias aéreas, com o tempo, em pacientes não alérgicos com DPOC, e que o tratamento com corticosteroides inalatórios de forma isolada ou em combinação com prednisolona oral não afeta esse aumento.⁽¹⁰⁾

De acordo com estudos epidemiológicos e imunológicos, fica óbvio que a IgE desempenha um papel central na patogênese de doença atópica. Vários estudos epidemiológicos demonstraram haver um elo entre os níveis circulantes de IgE e a doença atópica. Um grupo de autores demonstrou haver uma associação entre a hiper-responsividade brônquica à metacolina e os níveis séricos de IgE em uma população de 1.037 crianças.⁽¹¹⁾

Em crianças e adultos, indivíduos com níveis de IgE mais elevados têm maior predisposição a sofrerem de asma ou a serem diagnosticados com asma no futuro.⁽¹²⁾ Um grupo de autores também relatou que, entre indivíduos não alérgicos, a asma é mais prevalente naqueles com altos níveis de IgE do que naqueles com níveis normais de IgE.⁽¹³⁾ Estudos anteriores sugeriram que altos níveis séricos de IgE estão significativamente associados a uma frequência mais alta

de sintomas em indivíduos atópicos com asma ou rinite.^(14,15)

Em um estudo longitudinal, observou-se uma associação inversa significativa entre os níveis séricos de IgE total e VEF₁/CVF.⁽¹⁵⁾ Os autores sugeriram que níveis mais elevados de IgE indicavam a presença de um processo de doença que poderia envolver inflamação e outros mecanismos relacionados à produção de IgE, o que poderia reduzir a função pulmonar com o tempo.⁽¹⁶⁾ Outro grupo de autores concluiu que níveis mais altos de IgE se correlacionam com níveis mais baixos de VEF₁, o que está relacionado ao tônus das vias aéreas, e possivelmente atuam através de mecanismos colinérgicos.⁽¹⁷⁾

Não há relatos documentados sobre o efeito dos níveis séricos de IgE total como um fator preditor de asma ou sobre seu papel na resposta ao tratamento da asma. No entanto, o efeito do tratamento nos níveis séricos de IgE em pacientes com asma já foi relatado. Em um estudo, verificou-se que a inalação de dipropionato de beclometasona por três meses (800 µg/dia) levou à melhora dos sintomas e à significativa redução dos níveis circulantes de IgE total e de IgE específica a alérgeno em um grupo de pacientes com asma atópica.⁽¹⁸⁾ Após a administração de corticosteroides, há uma redução dos níveis de IL-4, o que resulta na redução dos níveis de IgE. No presente estudo, o efeito do tratamento foi avaliado duas semanas após seu término porque um grupo de autores relatou haver um efeito broncodilatador e broncoprotetor significativo após duas semanas de tratamento ativo.⁽¹⁹⁾

Pacientes com DPOC e níveis elevados de IgE, atopia ou eosinofilia no escarro formam um subgrupo de pacientes com melhor prognóstico e maior probabilidade de resposta a corticosteroides.⁽²⁰⁾ Em nossos pacientes, não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre aqueles com alto nível sérico de IgE total e aqueles com baixo nível sérico de IgE total com relação à resposta ao tratamento. Entre os pacientes com DPOC, aqueles com características de asma têm melhor prognóstico do que aqueles com “enfisema puro”.⁽²⁰⁾

A produção de IgE em indivíduos alérgicos depende de uma série de interações entre células B, células T, mastócitos e eosinófilos, bem como o envolvimento de diferentes moléculas de superfície e citocinas (IL-4 e IL-13).

Exames broncoscópicos revelam que a asma atópica é caracterizada pela infiltração da parede das vias aéreas por eosinófilos, mastócitos, linfócitos T CD4+ e citocinas, tais como IL-4,

e isso prontamente explica a elevação de IgE e por que a IgE pode atuar como um marcador da presença de asma e de sua severidade.⁽²¹⁾

Em pacientes com DPOC, foi demonstrado que o nível sérico de IgE total está inversamente associado à CP₂₀ de histamina basal.⁽¹⁰⁾ Na DPOC, a inflamação crônica das vias aéreas também pode ser relevante e possivelmente mais acentuada em pacientes com níveis mais altos de IgE.

Em nosso estudo, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com níveis altos e baixos de IgE quanto aos valores basais de VEF₁, CVF e FEF_{25-75%}. Em um estudo envolvendo pacientes com asma na Europa, foi demonstrado que a IgE era um forte fator preditor de asma moderada ou severa.⁽²²⁾ Em outro estudo, foi demonstrado que níveis mais elevados de IgE total estavam associados à gravidade da asma em indivíduos mais jovens com asma severa ou de difícil controle.⁽²³⁾ Recentemente, outros autores relataram que, em pacientes com asma, a média de VEF₁ é significativamente mais baixa em indivíduos que apresentam altos níveis de IgE do que em indivíduos que apresentam baixos níveis de IgE.⁽²⁴⁾ Em nosso estudo, os valores iniciais de VEF₁ foram 53,9 ± 14,0% do previsto e 54,5 ± 14,3% do previsto, respectivamente, para pacientes com altos e baixos níveis séricos de IgE total (p = 0,79). Diferentemente dos indivíduos com asma selecionados em outros estudos, nossos pacientes não estavam em remissão.

No presente estudo, não houve diferença estatística entre os pacientes com asma e alto nível sérico de IgE total e os pacientes com asma e baixo nível sérico de IgE total com relação à contagem de eosinófilos no sangue periférico (p = 0,72). Em outro estudo, foi relatada uma correlação positiva entre os níveis séricos de IgE total, a contagem total de eosinófilos no sangue e a proteína catiônica eosinofílica (PCE).⁽²⁵⁾ Os eosinófilos desempenham um importante papel na patogênese da asma. A inflamação das vias aéreas, envolvendo a infiltração da parede brônquica por eosinófilos, mastócitos e linfócitos T ativados, é uma característica reconhecida da asma. Há consideráveis evidências de que em casos de asma os eosinófilos também desempenham um importante papel no dano ao epitélio dos brônquios através da liberação de proteínas catiônicas. Vários estudos já investigaram a relação entre a PCE e os níveis séricos de IgE total. Para prever a resposta aos corticosteroides, as medidas mais amplamente avaliadas

são a hiper-responsividade das vias aéreas, o óxido nítrico exalado e o escarro induzido. Dessas, a presença de eosinofilia no escarro foi demonstrada como sendo o melhor fator preditor de resposta de curto prazo a corticosteroides.⁽²⁶⁾ Um grupo de autores relatou que os valores iniciais dos parâmetros clínicos usados como desfechos avaliados são os melhores preditores da resposta clínica aos corticosteroides. Confirmou-se que uma alta porcentagem de eosinófilos no sangue ou no escarro, como conhecidos marcadores de inflamação das vias aéreas, também contribuem com isso, enquanto que a PCE não fornece informações adicionais.⁽²⁷⁾ Foi demonstrado que a contagem de eosinófilos no sangue periférico, a concentração sérica de PCE e a razão PCE/eosinófilos estão significativamente mais elevadas durante as exacerbações agudas de asma do que durante a remissão clínica.⁽²⁸⁾ Outros autores relataram que a alta contagem inicial de eosinófilos no sangue e o aumento na contagem de eosinófilos no escarro após a redução dos corticosteroides são fatores preditores da perda do controle da asma.⁽²⁹⁾ Em outro estudo, pacientes com elevado nível inicial de eosinófilos no escarro (> 3%) apresentaram significativa melhora dos sintomas, da função pulmonar e da hiper-responsividade brônquica após o tratamento, ao passo que pacientes com baixos níveis de eosinófilos no escarro não apresentaram melhora na maior parte dos desfechos clínicos e funcionais.⁽³⁰⁾

Os resultados aqui apresentados indicam que nem os níveis séricos de IgE total, nem a contagem de leucócitos no sangue periférico, nem a contagem de eosinófilos podem ser preditores da resposta ao tratamento da asma.

Referências

1. Kerstjens HA, Schouten JP, Brand PL, Schoonbrood DF, Sterk PJ, Postma DS. Importance of total serum IgE for improvement in airways hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch CNSLD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):360-8.
2. Moin M, Aghamohammadi A, Gharavi MH, Ardestani A, Faghilimehr A, Kouhi A, et al. Risk factors leading to hospital admission in Iranian asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(3):244-8.
3. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):233-42.
4. Cai C, Yang J, Hu S, Zhou M, Guo W. Relationship between urinary cysteinyl leukotriene E4 levels and

- clinical response to antileukotriene treatment in patients with asthma. *Lung*. 2007;185(2):105-12.
5. Sunyer J, Antó JM, Sabrià J, Roca J, Morell F, Rodríguez-Roisin R, et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(3):699-706.
 6. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):410-8.
 7. Williams SG, Schmidt DK, Redd SC, Storms W; National Asthma Education and Prevention Program. Key clinical activities for quality asthma care. Recommendations of the National Asthma Education and Prevention Program. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-6):1-8.
 8. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
 9. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3 Suppl):S799-804.
 10. Renkema TE, Kerstjens HA, Schouten JP, Vonk JM, Koëter GH, Postma DS. The importance of serum IgE for level and longitudinal change in airways hyperresponsiveness in COPD. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(10):1210-8.
 11. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-71.
 12. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7.
 13. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J*. 2000;16(4):609-14.
 14. Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70(3):199-204.
 15. Tollerud DJ, O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Asthma, hay fever, and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test reactivity, eosinophilia, and serum IgE levels. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):776-81.
 16. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):98-102.
 17. Endoh N, Ichinose M, Takahashi T, Miura M, Kageyama N, Mashito Y, et al. Relationship between cholinergic airway tone and serum immunoglobulin E in human subjects. *Eur Respir J*. 1998;12(1):71-4.
 18. Ohru T, Funayama T, Sekizawa K, Yamaya M, Sasaki H. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on serum IgE levels and clinical symptoms in atopic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):357-61.
 19. van der Woude HJ, Winter TH, Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting beta2 agonists. *Thorax*. 2001;56(7):529-35.
 20. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1309-14.
 21. Djukanović R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howarth RH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):434-57.
 22. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1249-56.
 23. Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):247-53.
 24. Naqvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):137-43.
 25. Khadadah M, Onadeko BO, Ezeamuzie CI, Mustafa HT, Marouf R, Sugathan TN. The association of skin test reactivity, total serum IgE levels, and peripheral blood eosinophilia with asthma in Kuwait. *J Asthma*. 2000;37(6):481-8.
 26. Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat Respir Med*. 2005;4(5):309-16.
 27. Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koëter GH, Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(7):1096-103.
 28. Koh YY, Kang H, Kim CK. Ratio of serum eosinophil cationic protein/blood eosinophil counts in children with asthma: comparison between acute exacerbation and clinical remission. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24(4):269-74.
 29. Belda J, Parameswaran K, Lemièrre C, Kamada D, O'Byrne PM, Hargreave FE. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. *Can Respir J*. 2006;13(3):129-33.
 30. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006;129(3):565-72.

Sobre os autores

Ebrahim Razi

Professor de Pneumologia. *Kashan University of Medical Sciences*, Kashan, Irã.

Gholam Abbass Moosavi

Mentor da Faculdade de Saúde. *Kashan University of Medical Sciences*, Kashan, Irã.